

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-502099

(P2000-502099A)

(43) 公表日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl.<sup>1</sup>

類別記号

F I

データベース (参考)

C 0 7 D 307/935

C 0 7 D 307/935

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平9-522605  
(86) (22) 出願日 平成8年12月18日 (1996.12.18)  
(85) 翻訳文提出日 平成10年6月19日 (1998.6.19)  
(86) 国際出願番号 PCT/HU96/00079  
(87) 国際公開番号 WO97/22602  
(87) 国際公開日 平成9年6月26日 (1997.6.26)  
(31) 優先権主張番号 P 9 5 0 3 6 6 5  
(32) 優先日 平成7年12月20日 (1995.12.20)  
(33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)  
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), J P, US

(71) 出願人 キノイン・ジヨージェセル・エーシユ・ベジ  
エーセテイ・テルメーケク・ジヤーラ・エ  
ル・テー  
ハンガリー国、ハー—1045・ブダペシュ  
ト、トー・ウツア・1—5  
(72) 発明者 バロネー、カルドス・ジュジヤンナ  
ハンガリー国、ハー—1125・ブダペシュ  
ト、ガルゴーチ・クズ・7 / ベー  
(72) 発明者 ベンノー、ネーンドル  
ハンガリー国、ハー—1116・ブダペシュ  
ト、ラーツ・ラーズロー・ウツア・11  
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンの立体選択的還元方法

(57) 【要約】

一般式 (I) 【式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基または所望によりフェニル基で置換されたベンゾイルオキシ基を意味し；R<sup>1</sup>は水素原子または炭素数1~4のアルキル基を意味し；R<sup>2</sup>は、水素原子または炭素数1~4のアルキル基を意味し；R<sup>3</sup>は、所望によりフェニル基もしくは炭素数5~7のシクロアルキル基で置換された炭素数1~6のアルキル基を意味し、または所望によりハロゲン原子もしくは炭素数5~7のシクロアルキル基で置換されたフェノキシ基を意味し；R<sup>4</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。】の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルコールの製造法において、一般式 (II) 【式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、上記で定義した通りである。】の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトン、非プロトン性溶媒中、反応混合物に溶解可能で、粒径が0.01 $\mu$ m~10000 $\mu$ mである無機物質の存在下、水素化ホウ素型化合物によってジアステレオ選択的に還元し、所望により、得られた一般式 (I) および (II) 【式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、上記で定義した通りである。】のエピマーの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルコール混合物から、一般

式 (I) の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルコールをそれ自体公知の方法により分離することを特徴とする方法。

## 【特許請求の範囲】

1. 一般式 (I) [式中、R は、炭素数 1～4 のアルキル基または所望によりフェニル基で置換されたベンゾイルオキシ基を意味し； $R^1$  は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を意味し； $R^2$  は、水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を意味し； $R^3$  は、所望によりフェニル基もしくは炭素数 5～7 のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、または所望によりハロゲン原子もしくは炭素数 5～7 のシクロアルキル基で置換されたフェノキシ基を意味し； $R^4$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。] の  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルコールの製造法において、一般式 (II) [式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、上記で定義した通りである。] の  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンを、非プロトン性溶媒中、反応混合物に溶解可能で、粒径が  $0.01\mu\text{m}\sim 10000\text{nm}$  である無機物質の存在下、水素化ホウ素型化合物によってジアステレオ選択的に還元し、所望により、得られた一般式 (I) および (III) [式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、上記で定義した通りである。] のエピマーの  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルコール混合物から、一般式

(I) の  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルコールをそれ自体公知の方法により分離することを特徴とする方法。

2. 非プロトン性溶媒として、ハロゲン化炭化水素を使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

3. ハロゲン化炭化水素として、四塩化炭素、クロロホルムまたは塩化メチレンを使用することを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

4. 非プロトン性溶媒として、脂肪族カルボン酸エステルを使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

5. 脂肪族カルボン酸エステルとして、酢酸エチルを使用することを特徴とする、請求項 4 に記載の方法。

6. 非プロトン性溶媒として、エーテル型溶媒を使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

7. 非プロトン性エーテル型溶媒として、テトラヒドロフランを使用することを

特徴とする、請求項6に記載の方法。

8、非プロトン性溶媒として、炭化水素を使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

9、炭化水素として、トルエンまたはキシレンを使用することを特徴とする、請求項8に記載の方法。

10、非プロトン性溶媒として、アルキルニトリルを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

11、アルキルニトリルとして、アセトニトリルを使用することを特徴とする、請求項10に記載の方法。

12、短い炭素鎖を含む共溶媒としてメタノールまたはエタノールを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

13、水素化ホウ素型化合物として、トリアルコキシ水素化ホウ素アルカリを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

14、トリアルコキシ水素化ホウ素アルカリとして、〔トリメトキシ水素化ホウ素〕ナトリウムを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

15、水素化ホウ素型化合物として、水素化ホウ素アルカリを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

16、水素化ホウ素アルカリとして、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素カリウムを使用することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

17、反応混合物に溶解可能で、粒径が $0.01\mu\text{m}\sim 10000\mu\text{m}$ である無機物質として、シリカゲルまたは酸化アルミニウムを使

用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

18、粒径が $1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ であるシリカゲルを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

19、無機物質として、活性化された酸性、塩基性または中性の酸化アルミニウムを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンの立体選択的還元方法

本発明は、一般式 (II) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンのジアステレオ選択的還元による一般式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコールの新規製造法に関する。

一般式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコールは、獣医学およびヒトの医学で利用されるプロスタグランジン誘導体の重要な中間体である。

これらの化合物の合成は、その多くが、一般式 (II) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンの還元によって行われ、その場合、一般式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコールと一般式 (III) のそれらのエピマーとの混合物が生じる。これら2つのエピマーのアルコールは、直接またはそれ以降のいくつかの化学変換工程中に、通常はクロマトグラフィー法により分離される。

一般式 (II) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンのケト基の還元は、一般式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコールの収率および割合を高め、同時に  $\alpha$ ,  $\beta$ -二重結合の飽和を回避するために、詳細に研究された。先行技術では、一般式 (II) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケ

トンの還元は、かさのある、おそらく光学活性な置換基を含む水素化ホウ素試薬を使用し、エーテル特性を有する溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン中、またはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよびペンタンの混合物中）、 $-78^{\circ}\text{C}$   $\sim -130^{\circ}\text{C}$  の温度で実現され、その場合、一般式 (I) と一般式 (III) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エピマーアルコールの割合は、1: 2~4.5 の間で変わる (J. Am. Chem. Soc. 95, 1491 (1971); J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); 米国特許第 3,974,183 号; HU-P S-175.889 ハンガリー特許)。還元剤としては、特に、市販されていないジイソピノカム-フェニル- $t$ -ブチル水素化ホウ素リチウム、2-テキシル-8-メチル-2-ボロビシクロ [3, 3, 1] ノニル水素化ホウ素リチウム、トリシクロペンチル水素化ホウ素リチウムまたはジイソブチル- $t$ -ブチル水素化アルミニウム

リチウムおよび L-selektide® (トリ-sec-ブチル水素化ホウ素リチウム) (いずれもかさのある基を含む) が使用された。

一般式 (II) の  $\alpha$  ,  $\beta$  -不飽和ケトンの代表例のいくつかは、1, 2-ジメトキシエタン中、0℃および室温で、水素化ホウ素亜鉛を使用することによっても還元され、この場合は、一般

式 (I) と一般式 (III) のエピマーが 1 : 1 の比で生じた (J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969); J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); 米国特許第 3,970,684号)。

還元剤として、-30℃、エタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを使用または -90℃未満の温度でトリアルキル水素化ホウ素リチウムを使用すると、エピマーである一般式 (I) および一般式 (III) の  $\alpha$  ,  $\beta$  -不飽和アルコールの比は 50:50 ~ 60:40 で変化した (J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); EP-A-435,443; EP-A-455,448 ; EP-A-467,564; J. Med. Chem. 24, 1353 (1981))。還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用すると、還元をメタノールまたはメタノールとジクロロメタンとの混合物中、塩化セリウム (III) の存在下、-78℃で行ったとき、還元の選択性を増加させることができた (EP-A-219,580; 米国特許第 4,739,078 号)。還元剤として、5~10%の空気および水分感受性オキサザボロリジンの存在下でボランを使用すると、さらに好ましいジアステレオマー比を達成することができた (J. Am. Chem. Soc. 109, 7925 (1987)) が、この方法は、より大規模では適用することができない。-78℃でのジイソブチル-アルミニウム- (2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシ

ド) の使用 (J. Org. Chem. 44, 1363 (1979); Bull. Chem. Soc. Japan 54, 3033 (1981))、窒素雰囲気下および熱トルエン中でのアルミニウム-イソプロポキシドの使用 (Synthetic Communications 4, 211 (1974))、ジ (イソボルニルオキシ)-アルミニウム-イソプロポキシドまたは他の改変リチウム-アルミニウム-水素化物の使用 (J. Am. Chem. Soc. 106, 6717 (1984); Synthetic Communications 9, 799 (1979); Synthetic Communications 9, 483 (1979)) は、これらの試薬の製造が困難であること、それらの感受性および/またはそれらの製造コストのために、利点は何ら示されなかった。

接触水素添加の条件下、例えば金属含量が 5% の木炭含有パラジウム触媒を使

用すると、一般式 (II) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンの炭素-炭素二重結合は、ケトン基が還元されることなく飽和する (EP-A-289,349; Synthetic Communications 19, 245(1989); EP-A-435,443)。

本発明の目的は、室温で適切であり、公知方法による一般式 (III) のケトンのジアステレオマー元によってより高収率で一般式 (I) の化合物を製造するための特別の添加物、極端な条件および試薬を使用しないで、工業的に実行可能な方法を提

供することである。この目的を達成するこの新規方法の出発点は、かさの小さい水素化ホウ素アルカリを使用し、反応を不均質相中、非プロトン性溶媒中、反応混合物に溶解可能で粒径の小さい無機物質の存在下で行うならば、一般式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコール (R は、1~4 個の炭素原子を含むアルキル基を意味し、またはある一定の場合にはフェニル基で置換されたベンゾイル基を意味し；R<sup>1</sup> は水素原子または 1~4 個の炭素原子を含むアルキル基を意味し；R<sup>2</sup> は、水素原子または 1~4 個の炭素原子を含むアルキル基を意味し；R<sup>3</sup> は、ある一定の場合にはフェニル基もしくは 5~7 個の炭素原子を含むシクロアルキル基で置換された、1~6 個の炭素原子を含むアルキル基を意味し、またはある一定の場合にはハロゲン原子もしくは 5~7 個の炭素原子を含むシクロアルキル基で置換されたフェノキシ基を意味し；R<sup>4</sup> は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) が、一般式 (II) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトン (R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、上記で定義した通りである。) の還元によってジアステレオ選択的に生成されるという予期しない発見である。

本発明者らの経験によれば、上記した条件および -10℃ ~ +30℃

の温度範囲内では、ジアステレオ選択性はほとんど変動しなかった。すなわち、その反応は、室温付近で行うことができる。反応混合物に溶解可能で、粒径の小さい無機物質とは、好ましくは、ケイ素化合物および/またはアルミニウム化合物あるいはそれらの混合物を意味する。これらは、好ましくはシリカゲル、各種の酸化アルミニウムであり、その第一は、その反応において酸性、塩基性または

中性であり、その吸着容量が

Brockmann scale/ Römpp Chemical Encyclopedia Vol. I. p.

116-117 (Maszaki Könyvkiadó=Technical Publishing House,

Bp.1982 によって測定可能である「活性な」酸化アルミニウムである。クレームした新規方法において有用なシリカゲルとは、

Römpp Chemical Encyclopedia Vol. II. p. 977-978 / Maszaki Könyvkiadó, Budapest, 1982 で定義されたケイ酸ゲルを意味する。これらは、例えば、Silica gel 60、Silica gel G である。「粒径が小さい」とは、粒径範囲が  $0.01 \sim 10000 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $1 \sim 1000 \mu\text{m}$ であることを意味する。

使用できる非プロトン性溶媒は、好ましくはクロロベンゼン、塩化メチレン、四塩化炭素、クロロホルム、1, 1, 2, 2-テトラクロロオクタンなどのハロゲン化炭化水素；酢酸エチル、

酢酸メチル、プロピオン酸メチルなどのアルカンカルボン酸エステル；キシレンまたはトルエンなどの炭化水素；アセトニトリルなどのアルキルニトリル；テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルなどのエーテルを使用することができる。還元用溶媒としてエタノールを使用したり、還元をシリカゲルを存在させないで行うと、ジアステレオ選択性はかなり低下する。しかし、少量の短鎖アルコール、例えば、メタノールを存在させると、反応は促進される。

かさの小さい水素化ホウ素としては、好ましくは、代表的市販品のトリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用することができる、それらは全て、固体または粉末状、あるいは水性またはメタノール性溶液で使用できる。

反応混合物から不溶の無機物質を濾過し、濾液を蒸発させると、一般式(III)および(I) ( $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、上記で定義した通りである。)を有するエピマーのアルコール混合物が得られる。この混合物から、所望の一般

式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコールは、公知の分離法、例えばシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーを使用することにより単離できる。所望により、単離した一般式 (I) の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルコールは、結晶化によりさらに精製することができる。

下記実施例は、本発明の合成法をどのように行うかの完全な開示および説明を当業者に提供するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

## 実施例

### 実施例 1

クロロホルムに 1130 mg の (1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - [ (E) - 2 - プロモ - 5 - シクロヘキシル - 3 - オキソ - 1 - ペンテニル ] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [ 3, 3, 0 ] オクタン - 3 - オンを溶解することにより調製した水溶液 10 ml に、粒径が 63 ~ 200  $\mu$ m である 1.5 g のシリカゲル (Silicagel 60, Herck CatNo.107734) を添加した。得られた混合物を 19 ~ 20℃ で激しく攪拌している間、114 mg の水素化ホウ素ナトリウムを 0.22 ml の水に溶解することにより調製した溶液を添加し、攪拌をさらに 60 分間激しく続けた。反応混合物を 0℃ 以下に冷却し、過剰の還元剤を 1.5 ml の 2N 塩酸水溶液と反応させた。5 分間攪

拌した後、2 ml のメタノールを混合物に添加し、さらに 5 分間攪拌した後、シリカゲルを濾別した。シリカゲルを 3 ml のクロロホルム - メタノール混合物 (5 : 1 の体積比) で連続して 2 回洗浄した。濾液を酢酸エチルで洗浄して 25 ml 容のフラスコに入れ、このフラスコに、印のところまで酢酸エチルを入れた。生成したエピマーのアルコールである、(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - [ (E) - 2 - プロモ - 5 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - ペンテニル ] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [ 3, 3, 0 ] オクタン - 3 - オンおよび 3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は、HPLC (Nova-Pac Silica 4  $\mu$ m, 150 × 3.9 cm カラム、移動相: n-ヘキサンおよびエタノールの 94:6 体積比) によって測定すると、83:17 である。上記溶液を蒸発させ



た後、主要生成物である3 (S) -ヒドロキシエピマーは、シリカゲルを満たしたカラムにおいて、移動相としてトルエンおよび酢酸エチルの混合物を使用することにより単離すると、75 %の収率で得られた。得られた結晶性物質の融点は127~129℃であり、トルエンおよびn-ヘキサンの混合物から結晶化させた。

元素分析：計算値 (C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>5</sub>として) : C 76.20%; H 7.43%:

実験値: C 75.96%; H 7.44 %

#### 実施例2

実施例1と同様にして操作を行ったが、出発物質の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンとして(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 5 - シクロヘキシル - 3 - オキソ - 1 - ペンテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ[3, 3, 0]オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 5 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - ペンテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ[3, 3, 0]オクタン - 3 - オンおよび3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 77:23 であり、その混合物から、3 (S) - ヒドロキシエピマーが、カラムクロマトグラフィーの使用により 72 %の収率で得られた。元素分析：計算値 (C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>として) : C 76.20%; H 7.43%: 実験値: C 75.96%; H 7.44 %

#### 実施例3

実施例1と同様にして操作を行ったが、出発物質の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンとして(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E)

- 4 - シクロヘキシル - 3 - オキソ - 1 - プテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ[3, 3, 0]オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4 - シクロヘキシル - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - プテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ[3, 3, 0]オクタン - 3 - オンおよびその3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 75:25 であ

った。73 %の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したクロマトグラフィーにより得た。得られた結晶性物質の融点は92~94℃であり、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびn-ヘキサンの混合物から結晶化させた。元素分析：計算値 ( $C_{30}H_{34}O_5$ として) : C 75.92 %; H 7.22 %; 実験値: C 76.14 %; H 7.19 %

#### 実施例4

実施例1と同様にして操作を行ったが、出発物質の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンとして(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-4-シクロペンチル-3-オキソ-1-ブテニル]-7-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.

0]オクタン-3-オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-4-シクロペンチル-3(S)-ヒドロキシ-1-ブテニル]-7-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンおよびその3(R)-ヒドロキシエピマーの割合は76:24であった。71 %の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したクロマトグラフィーにより得た。元素分析：計算値 ( $C_{29}H_{32}O_5$ として) : C 75.63 %; H 7.00 %; 実験値: C 75.81 %; H 6.88 %

#### 実施例5

実施例1と同様にして操作を行ったが、出発物質として(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-4-フェノキシ-3-オキソ-1-ブテニル]-7-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-4-フェノキシ-3(S)-ヒドロキシ-1-ブテニル]-7-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン-3

-オンおよびその3(R)-ヒドロキシエピマーの割合は61:39であった。58 %

の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したクロマトグラフィーにより得た。得られた結晶性物質の融点は 131~132 °C であり、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよび n-ヘキサンの混合物から結晶化させた。元素分析：計算値 ( $C_{30}H_{28}O_6$  として)：C 74.36 %；H 5.82 %；実験値：C 74.18 %；H 5.91 %

#### 実施例 6

実施例 1 と同様にして操作を行ったが、出発物質として (1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4 - (m-クロロフェノキシ) - 3 - オキソ - 1 - プテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4 - (m-クロロフェノキシ) - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - プテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンおよびその 3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 58:42 であった。56 % の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したク

ロマトグラフィーにより得た。得られた結晶性物質の融点は 105~108 °C であり、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルの混合物から結晶化させた。元素分析：計算値 ( $C_{30}H_{27}ClO_6$  として)：C 69.43 %；H 5.24 %；Cl 6.83 %；実験値：C 69.62 %；H 5.20 %；Cl 6.91 %

#### 実施例 7

実施例 1 と同様にして操作を行ったが、出発物質として (1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 5 - フェニル - 3 - オキソ - 1 - ペンテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 5 - フェニル - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - ペンテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンおよびその 3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 76:24 であった。69 % の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラ

ムを使用したクロマトグラフィーにより得た。得られた結晶性物質の融点は 131 ~ 132 °C であり、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルの混合物から結晶化させた。元

素分析：計算値( $C_{31}H_{30}O_3$ として)：C 77.16%；H 6.27 %；実験値：C 76.94 %；H 6.27 %

#### 実施例 8

実施例 1 と同様にして操作を行ったが、出発物質として (1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - オクテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3, 3, 0] オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4, 4 - ジメチル - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3, 3, 0] オクタン - 3 - オンおよびその 3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 79:21 であった。70 % の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したクロマトグラフィーにより得た。得られた結晶性物質の融点は 113 ~ 114 °C であり、ジイソプロピルエーテルおよび n - ヘキサンの混合物から結晶化させた。元素分析：計算値( $C_{30}H_{30}O_3$ として)：C 75.60 %；H 7.61 %；実験値：C 75.75 %；H 7.49 %

#### 実施例 9

実施例 1 と同様にして操作を行ったが、出発物質として (1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - オクテニル] - 7 - メチル - 2 - オキサビシクロ [3, 3, 0] オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6 - [(E) - 4, 4 - ジメチル - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 7 - メチル - 2 - オキサビシクロ [3, 3, 0] オクタン - 3 - オンおよびその 3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 80:20 であった。79 % の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したクロマトグラフィーにより得た。

元素分析：計算値 ( $C_{18}H_{30}O_3$ として) : C 73.43 %; H 10.27 %; 実験値 :  
C 73.39 %; H 10.32 %

#### 実施例 10

実施例 1 と同様にして操作を行ったが、出発物質として (1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - [ (E) - 3 - オキソ - 1 - オクテニル ] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [ 3, 3, 0 ] オクタン - 3 - オンを使用した。生成したエピマーのアルコールである、(1 S, 5 R, 6 R,

7 R) - 6 - [ (E) - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - オクテニル ] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [ 3, 3, 0 ] オクタン - 3 - オンおよびその 3 (R) - ヒドロキシエピマーの割合は 74:26 であった。68 %の収率で得られた主要成分は、シリカゲルを充填したカラムを使用したクロマトグラフィーにより得た。得られた結晶性物質の融点は 64~67℃であり、ジイソプロピルエーテルおよび n - ヘキサンの混合物から結晶化させた。元素分析：計算値 ( $C_{28}H_{32}O_3$ として) : C 74.98 %; H 7.19 %; 実験値 : C 75.21 %; H 7.43 %

#### 実施例 11

実施例 10 と同様にして操作を行ったが、還元剤としての水素化ホウ素ナトリウム水溶液の代わりに固体の水素化ホウ素リチウムを使用した。生成したエピマーのアルコールの割合は 60:40 であった。主要成分である (1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - [ (E) - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - オクテニル ] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [ 3, 3, 0 ] オクタン - 3 -オンは、カラムクロマトグラフィーにより得た。こうして得られた物質は、実施例 10 で得ら

れた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 12

実施例 10 と同様にして操作を行ったが、水素化ホウ素ナトリウム水溶液の代わりに固体の水素化ホウ素カリウムを還元剤として使用し、エピマーの水性 3 (

S) - および 3 (R) - アルコールの混合物 (72:28 比) を得た。その混合物から、エピマーの 3 (S) - アルコールを、クロマトグラフィーにより得た。こうして得られた物質は、実施例 10 または 11 で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 13

実施例 11 と同様にして操作を行ったが、水素化ホウ素リチウムの代わりにトリメトキシ水素化ホウ素ナトリウムを使用し、エピマーである 3 (S) - および 3 (R) - アルコールの混合物 (67:33 比) を得た。その混合物から、主要物質を、クロマトグラフィーにより得た。こうして得られた物質は、実施例 10 で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 14

実施例 10 と同様にして操作を行ったが、クロロホルムの代わりに四塩化炭素を溶媒として使用し、エピマーのアルコール混合物 (75:25 比) を得た。その混合物から、主要物質である (1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - [ (E) - 3 (S) - ヒドロキシ - 1 - オクテニル ] - 7 - (4 - フェニルベンゾイルオキシ) - 2 - オキサビシクロ [3, 3, 0] オクタン - 3 - オンが 40 % の収率で得られ、これは、カラムクロマトグラフィーにより得た。こうして得られた物質は、実施例 10 で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 15

実施例 14 と同様にして操作を行ったが、四塩化炭素の代わりにトルエンを溶媒として使用し、エピマーのアルコール混合物 (74:26 比) を得た。その混合物から、3 (S) - アルコールが 57 % の収率で得られ、これは、カラムクロマトグラフィーにより得た。こうして得られた物質は、実施例 10 で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 16

実施例 14 と同様にして操作を行ったが、溶媒として塩化メ

チレンを使用し、エピマーである3 (S) - および3 (R) アルコールの混合物 (73:28 比) を得た。その混合物から、3 (S) - アルコールが 63 %の収率で得られ、これは、カラムクロマトグラフィーにより得た。

#### 実施例 17

実施例 14と同様にして操作を行ったが、溶媒としてアセトニトリルを使用し、エピマーである3 (S) - および3 (R) アルコールの混合物 (60:40 比) を得た。その混合物から、3 (S) - アルコールが 48 %の収率で得られ、これは、カラムクロマトグラフィー処理により得た。

#### 実施例 18

実施例 14と同様にして操作を行ったが、溶媒としてテトラヒドロフランを使用し、エピマーである3 (S) - および3 (R) アルコールの混合物 (61:39 比) を得た。その混合物から、3 (S) - アルコールが 45 %の収率で得られ、これは、カラムクロマトグラフィーにより得た。

#### 実施例 19

実施例 14と同様にして操作を行ったが、溶媒として酢酸エチルを使用し、エピマーである3 (S) - および3 (R) アル

コールの混合物 (70:30 比) を得た。その混合物から、3 (S) - アルコールが 53 %の収率で得られ、これは、カラムクロマトグラフィーにより得た。実施例 16、17、18および19に従って合成した物質はいずれも、実施例 10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 20

実施例 10と同様にして操作を行ったが、粒径 40~63 $\mu$ m のシリカゲル (Silicagel 60; Merck Cat. No.109385) を使用した。生成したエピマーの3 (S) - および3 (R) アルコール混合物 (62:26 比) から、主要物質をクロマトグラフィーにより得た。それは、実施例 10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例 21

実施例 10と同様にして操作を行ったが、粒径 5~40 $\mu$ m のシリカゲル (Silicagel 60; Merck Cat. No.109385) を使用した。生成したエピマーの3 (S) - および3 (R) アルコール混合物 (62:26 比) から、主要物質をクロマトグラフィーにより得た。それは、実施例 10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

cage1 G; Merck Cat. No.107731 ) を使用した。生成したエピマーの3 (S) - および3 (R) アルコール混合物 (62:26 比) から、主要物質をクロマトグラフィーにより得た。それは、実施例10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例22

実施例10と同様にして操作を行ったが、シリカゲルの代わりに Brockmann I 酸性酸化アルミニウム (Aldrich Cat.No.19996-6) を使用した。生成したエピマーの3 (S) - および3 (R) アルコール混合物 (33:13 比) から、主要物質をクロマトグラフィーにより得た。それは、実施例10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例23

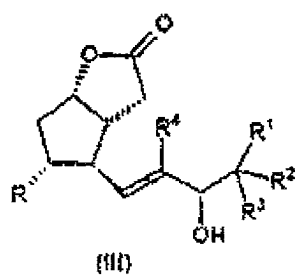
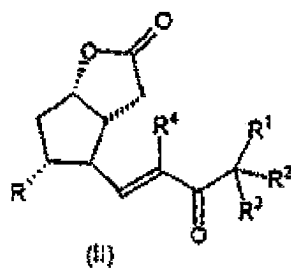
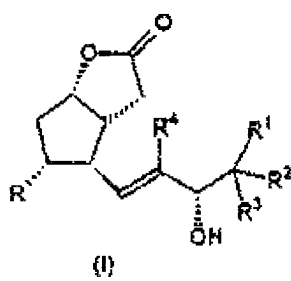
実施例10と同様にして操作を行ったが、シリカゲルの代わりに Brockmann I 塩基性酸化アルミニウム (Aldrich Cat.No.19944-3) を使用した。生成したエピマーの3 (S) - および3 (R) アルコール混合物 (2:1 比) から、主要物質をクロマトグラフィーにより得た。それは、実施例10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。

#### 実施例24

実施例10と同様にして操作を行ったが、シリカゲルの代わりに Brockmann I 中性酸化アルミニウム (Aldrich Cat.No.19997-4) を使用した。生成したエピマーの3 (S) - および3 (R) アルコール混合物 (2.5:1.4 比) から、主要物質

をクロマトグラフィーにより得た。それは、実施例10で得られた物質と任意の割合で混合しても、融点の低下を示さなかった。





【手続補正書】特許法第184条の4第4項

【提出日】1997年6月30日（1997. 6. 30）

【補正内容】

請求の範囲

1. 一般式 (I) [式中、R は、炭素数 1～4 のアルキル基または所望によりフェニル基で置換されたベンゾイルオキシ基を意味し； $R^1$  は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を意味し； $R^2$  は、水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を意味し； $R^3$  は、所望によりフェニル基もしくは炭素数 5～7 のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、または所望によりハロゲン原子もしくは炭素数 5～7 のシクロアルキル基で置換されたフェノキシ基を意味し； $R^4$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。] の  $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和アルコールの製造法において、一般式 (II) [式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、上記で定義した通りである。] の  $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和ケトン を、非プロトン性溶媒中、反応混合物に下溶で、粒径が  $0.01\mu\text{m} \sim 10000\mu\text{m}$  である無機物質の存在下、水素化ホウ素型化合物によってジアステレオ選択的に還元し、所望により、得られた一般式 (I) および (III) [式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、上記で定義した通りである。] のエピマーの  $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和アルコール混合物から、一般式

(I) の  $\alpha$ 、 $\beta$  - 不飽和アルコールをそれ自体公知の方法により分離することを特徴とする方法。

2. 非プロトン性溶媒として、ハロゲン化炭化水素を使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

3. ハロゲン化炭化水素として、四塩化炭素、クロロホルムまたは塩化メチレンを使用することを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

4. 非プロトン性溶媒として、脂肪族カルボン酸エステルを使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

5. 脂肪族カルボン酸エステルとして、酢酸エチルを使用することを特徴とする、請求項 4 に記載の方法。

6. 非プロトン性溶媒として、エーテル型溶媒を使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

7. 非プロトン性エーテル型溶媒として、テトラヒドロフランを使用することを特徴とする、請求項6に記載の方法。

8. 非プロトン性溶媒として、炭化水素を使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

9. 炭化水素として、トルエンまたはキシレンを使用することを特徴とする、請求項8に記載の方法。

10. 非プロトン性溶媒として、アルキルニトリルを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

11. アルキルニトリルとして、アセトニトリルを使用することを特徴とする、請求項10に記載の方法。

12. 短い炭素鎖を含む共溶媒としてメタノールまたはエタノールを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

13. 水素化ホウ素型化合物として、トリアルコキシ水素化ホウ素アルカリを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

14. トリアルコキシ水素化ホウ素アルカリとして、〔トリメトキシ水素化ホウ素〕ナトリウムを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

15. 水素化ホウ素型化合物として、水素化ホウ素アルカリを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

16. 水素化ホウ素アルカリとして、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素カリウムを使用することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

17. 反応混合物に不溶で、粒径が  $0.01\mu\text{m}\sim 10000\mu\text{m}$  である無機物質として、シリカゲルまたは酸化アルミニウムを使用す

ることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

18. 粒径が  $1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$  であるシリカゲルを使用することを特徴とする、

請求項1に記載の方法。

19. 無機物質として、活性化された酸性、塩基性または中性の酸化アルミニウムを使用することを特徴とする、請求項1に記載の方法。